

## Farmacogenetica in de psychiatrie: méér dan een onderzoekslijn

H.M. LOOVERS<sup>1,2</sup>, J.G. GREGOOR<sup>2</sup>, F.H. van der BAAN<sup>3,4</sup>, M.J.M. van WEELDEN en J. van der WEIDE<sup>1,2</sup>

Farmacotherapie is vaak gebaseerd op ‘groepsgemiddelen’. In de praktijk reageert echter iedere patiënt anders op medicijnen. Dit varieert van geen effect tot het gewenste effect tot ernstige bijwerkingen. Genetische factoren spelen hierin een belangrijke rol. Farmacogenetica heeft daarom een vaste plek gekregen binnen de psychiatrische instelling GGz Centraal. Screening op *Cytochroom P450* varianten vindt routinematig plaats. Met gebruikmaking van nationale richtlijnen is het ALERT protocol ontwikkeld om de genetische informatie optimaal te benutten. De rol van de meeste genvarianten is een stuk moeilijker te interpreteren dan de rol van *Cytochroom P450* varianten. Als voorbeeld van de complexiteit van farmacogenetisch onderzoek zal in dit artikel de relatie tussen leptine (receptor) varianten en gewichtstoename door anti-psychotica besproken worden. Daarna wordt verder ingegaan op de rol van CYP varianten en op de mogelijkheden van farmacogenetica in de psychiatrische praktijk.

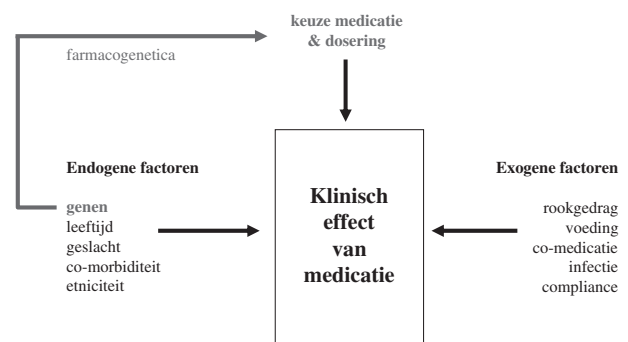
Een belangrijk onderdeel van de hedendaagse westerse geneeskunde is het gebruik van farmacotherapie. Als iedere patiënt met eenzelfde diagnose eenzelfde respons zou hebben, zou het kiezen van de optimale farmacotherapie eenvoudig zijn. In de praktijk bestaat echter een grote variatie in respons. De zoektocht naar verklaringen voor deze variatie heeft endogene en exogene factoren opgeleverd (figuur 1). Zo gaat ouderdom in het algemeen gepaard met langzamere metabolisering van medicijnen, kunnen kruiden de metabolisering juist versnellen en wordt excretie beïnvloed door de nierfunctie. Polyfarmacie komt in de psychiatrie veel voor en verklaart een deel van de variatie; zowel metabolisering als receptorbinding kan door co-medicatie beïnvloed worden. Maar ook de genetische achtergrond is een belangrijke component. Farmacogenetica, het onderzoeken van variaties in DNA in relatie tot de respons op medicijnen, heeft daarmee een plek verworven in de geneeskunde. Antipsychotica en antidepressiva zijn duidelijke voorbeelden van geneesmiddelen waarbij een grote variatie in respons en bijwerkingen is waargenomen. Dit komt mede door het smalle therapeutische venster van veel psychofarmaca.

*Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis St. Jansdal, Harderwijk<sup>1</sup>; GGz Centraal, locatie Veldwijk, Ermelo<sup>2</sup>; Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht<sup>3</sup> en Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht<sup>4</sup>*

E-mail: j.vander.weide@stjansdal.nl

Een groot deel van farmacogenetisch onderzoek in de psychiatrie heeft zich gericht op het aangrijpingspunt van de psychofarmaca: de receptoren en neurotransmitter transporters. Hierover zijn goede reviews geschreven (bijvoorbeeld (1-3)). Polymorfismen in genen die coderen voor receptoren en transporters met een overtuigende invloed op de werking van psychofarmaca zijn (nog) niet beschreven. Daarom zal dit artikel niet verder ingaan op de rol van varianten in receptoren en transporters. Veruit de meeste farmacogenetische onderzoeken in de psychiatrie hebben betrekking op de *Cytochroom P450* (CYP) enzymen en variaties in de corresponderende genen. Duidelijke associaties zijn gevonden tussen de (genetisch voorspelde) CYP activiteit en medicijnspiegels (reviewed in (4-7)).

Ziekenhuis St. Jansdal maakt zich in samenwerking met de psychiatrische instelling GGz Centraal sterk voor individuele advisering van medicijngebruik binnen de psychiatrie. Daarom heeft de instelling al in 1993 de keuze gemaakt om screening voor CYP varianten een plek te geven in de klinische praktijk. Farmacogenetica is voor GGz Centraal dan ook in eerste instantie een toegepaste methode voor een goede behandeling van de patiënt. Onderzoek dat gericht wordt, richt zich vooral op het verbeteren van de toepassing van farmacogenetica. De rol van CYP enzymen wordt uitgediept en de toepasbaarheid van screening naar varianten van andere genen wordt onderzocht. Het effect van CYP polymorfismen op farmacokinetiek wordt goed begrepen, dit geldt in het algemeen niet voor varianten van andere genen. Als voorbeeld van de complexiteit van farmacogenetisch onderzoek zal in dit artikel gewichtstoename bij ge-



**Figuur 1.** Rol farmacogenetica in klinisch effect van medicatie. De respons van een patiënt op medicatie hangt af van vele factoren. Belangrijke variabelen zijn de keuze van medicatie en dosering, compliance, co-medicatie, eet-, drink- en rookgewoonten, de gezondheid en de erfelijke achtergrond. Met behulp van farmacogenetica kan de keuze van medicatie en dosering geïndividualiseerd worden.

bruik van antipsychotica besproken worden. Vervolgens wordt de rol van *CYP* varianten bij gebruik van psychofarmaca toegelicht. Het artikel zal afsluiten met de huidige stand van zaken van routinematig toepassen van farmacogenetica in de psychiatrie.

### **Gewichtstoename bij antipsychotica gebruik**

Gewichtstoename is één van de meest ernstige bijwerkingen van het gebruik van antipsychotica. Het leidt tot non-compliance en verhoogt het risico op hart- en vaatziekten. Leefstijl en co-medicatie zullen een belangrijke bijdrage leveren aan de gewichtstoename. Echter, het grote verschil tussen patiënten doet vermoeden dat ook de genetische achtergrond een rol speelt in de mate van gewichtstoename. Hierbij is een invloed van veel verschillende genen waarschijnlijk. Denk hierbij aan varianten van genen die direct betrokken zijn bij de metabolisering, het transport door de bloed-hersenen barrière en de betrokken receptoren (zie (8) voor een recent overzichtartikel). Maar ook varianten in genen die een centrale rol hebben in het reguleren van lichaamsgewicht spelen mogelijk een grote rol. Ons onderzoek op het gebied van gewichtstoename heeft zich toegespitst op leptine. Zowel een variant in het gen voor leptine (*LEP* G-2548A) als in de leptine receptor (*LEPR* Q223R) blijken significant geassocieerd te zijn met overgewicht in verschillende Nederlandse psychiatrische populaties (9-11). De *LEP* en *LEPR* varianten zijn bovendien geassocieerd met dyslipidemie (12). Deze associaties zijn echter gecompliceerd. De associatie tussen overgewicht en *LEPR* Q223R is niet alleen afhankelijk van geslacht, maar ook van de studiepopulatie (9, 11), terwijl de associatie met *LEP* G-2548A afhankelijk is van de afwezigheid van de serotonine-receptor variant *HTR2C* C-759T (10). Deze resultaten laten zien dat een uitkomstmaat zoals gewicht bepaald wordt door vele factoren. Om onderzoek naar dit soort uitkomstmaten om te zetten in klinisch bruikbare genetische testen is dan ook inzicht en zorgvuldige analyse van co-factoren vereist. Ook is noodzakelijk dat de resultaten van een screening vertaald kunnen worden in een juiste aanpassing van de behandeling. Op dit moment is kennis over de farmacogenetische aspecten van gewichtstoename bij gebruik van antipsychotica onvoldoende voor toepassing in de praktijk.

### **Cytochroom P450 enzymen**

Eenvoudiger te interpreteren is het effect van varianten in *CYP* genen. *CYP* enzymen zijn direct betrokken bij de afbraak van medicijnen en hebben daardoor een directe invloed op de bloedspiegel van *CYP*-afhankelijke medicatie (voor reviews zie 4,5,7). Vanwege de correlatie tussen medicijnspiegel en medicijnrespons wordt de mate van therapeutisch effect en kans op bijwerkingen van *CYP*-afhankelijke psychofarmaca mede bepaald door de *CYP* activiteit. Vooral *CYP1A2*, *CYP3A4*, *CYP2D6* en *CYP2C19* spelen een grote rol in de metabolisering van psychofarmaca. Een uitgebreid overzicht van *CYP*-afhankelijke medicijnen en vermelding van de klinisch relevante *CYP* enzymen is te vinden op de website van Dr. Flockhart (13). De activiteit van *CYP* enzymen wordt zowel door endo-

gene als exogene factoren bepaald (6, 7, 14, 15). Voor *CYP1A2* en *CYP3A4* zijn vooral de exogene factoren belangrijk (16). Een duidelijk voorbeeld is rookgedrag: de *CYP1A2* activiteit wordt door roken verhoogd. In de praktijk betekent dit dat in onze kliniek de gemiddelde dagdosering van clozapine voor de rokende patiënt bijna 2x hoger ligt dan voor de niet-rokende patiënt (17). De klinische relevantie van *CYP1A2* polymorfismen is nog niet onomstreden aangetoond; eigen onderzoek laat geen significante verschillen zien in clozapine clearance tussen patiënten met en zonder de *CYP1A2\*1D* en *\*1F* polymorfismen (18). Klinische relevantie van *CYP2C9* polymorfismen voor psychofarmaca beperkt zich tot fenytoïne en zal hier niet verder behandeld worden (19-22).

Van *CYP2C19* zijn intussen meer dan 25 polymorfismen aangetoond die een klinisch relevante invloed hebben op *CYP2C19* activiteit (6, 23). Om een polymorfisme op te nemen in een routinematige screening is van belang te onderzoeken in welke mate het polymorfisme de activiteit van het enzym beïnvloedt en hoe sterk de respons op het *CYP*-afhankelijk middel bepaald wordt door de hoogte van de medicijnspiegel. Recent is een nieuw polymorfisme beschreven dat de *CYP2C19* activiteit verhoogt, *CYP2C19\*17*. In de populatie van GGz Centraal heeft dit polymorfisme een meetbaar effect op de afbraak van amitriptyline en citalopram. De klinische relevantie lijkt echter beperkt door de vorming van een actieve metaboliet (amitriptyline) of een vlakke dose-respons curve (citalopram) (24). *CYP2C19\*2* en de zeldzamere *CYP2C19\*3* leiden tot verminderde *CYP2C19* activiteit en een klinisch relevant effect op de spiegels van imipramine en sertraline (5). Van *CYP2D6* zijn intussen meer dan 90 polymorfismen aangetoond die een klinisch relevante invloed hebben op *CYP2D6* activiteit (23). Een duidelijk verband tussen het *CYP2D6* genotype en spiegels van bijvoorbeeld clomipramine, nortriptyline, venlafaxine, haloperidol en risperidon is waargenomen (4, 7, 25, 26). Bovendien is een correlatie gevonden tussen *CYP* genotype en respons. Langzame metaboliseerders blijken vaker last te hebben van (extrapyrimidale) bijwerkingen en vaker van dosering en/of type medicatie te wisselen (ongepubliceerde data, (6, 27)).

### **Farmacogenetica in de psychiatrische praktijk**

Ondanks de duidelijke correlatie tussen *CYP* genotype en medicijnspiegel is een (inter)nationaal protocol voor het toepassen van farmacogenetica in de psychiatrie nog niet gerealiseerd (28). Een nationale richtlijn voor de interpretatie van de uitslag van genotyperingen is echter wel beschikbaar. Het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp) van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) heeft op basis van de beschikbare literatuur genotype-gerelateerde adviezen uitgebracht, onder andere voor veel psychofarmaca (5, 29). De adviezen voor antipsychotica en antidepressiva hebben allen betrekking op *CYP2D6* en/of *CYP2C19* polymorfismen (tabel 1). Dit geeft aan dat het instituut op dit moment een klinisch relevant effect van *CYP* polymorfismen voldoende bewezen acht, maar van

receptor, transporter en overige polymorfismen (nog) niet. De uitgebrachte adviezen geven antwoord op de vraag hoe informatie over het *CYP* genotype aangewend kan worden voor een betere behandeling. Bovendien zijn de adviezen opgenomen in de G-standaard, een elektronisch bestand met medicatiegegevens dat geïntegreerd is in apotheeksystemen. Hiermee is de controle op gen-geneesmiddelinteracties eenvoudig te automatiseren.

Binnen GGZ Centraal is hiervoor het ALERT protocol ontwikkeld, waarbij de informatie van routinematige *CYP* genotypering wordt opgeslagen in het apotheekstelsel (30). Het systeem genereert automatisch een melding wanneer volgens WINaP richtlijnen een gen-geneesmiddel interactie wordt verwacht. Bij een negatief advies van de apotheker aan de behandelaar (ALERT) voor het gebruik van een nieuw antipsycho-

ticum of antidepressivum wordt afhankelijk van het klinisch beeld besloten tot wijziging van de medicatie of een aanpassing van de dosering. Het ALERT protocol leidt ook tot een advies bij medicijnspiegels buiten het therapeutisch gebied (30). Omdat medicijnen regelmatig voorgeschreven worden voordat de resultaten van de genotypering bekend zijn, wordt bovendien direct na genotypering manueel gescreend op gen-geneesmiddelinteracties. De noodzaak voor controle blijkt uit het aantal vastgestelde interacties: per dag wordt bij 2 à 5 medicijnvoorschriften een gen-geneesmiddelinteractie gemeld door het apotheekstelsel. Bovendien blijkt bij bepaling van medicijnspiegels na manuele controle meer dan 20% boven het therapeutisch gebied te liggen (30). Onze ervaringen met het ALERT protocol laten zien dat farmacogenetica effectief toegepast kan worden in de psychiatrische kliniek.

**Tabel 1.** Adviezen bij antidepressiva en antipsychotica gebruik voor CYP2D6 genotypes. Gebaseerd op de G-standaard teksten d.d. maart 2011 [5]

Antidepressiva	CYP2D6 PM	CYP2D6 IM	CYP2D6 EM	CYP2D6 UM
Amitriptyline	alternatief middel kiezen* of TDM	dosisverlaging tot 75% en TDM of alternatief middel kiezen*	X	alternatief middel kiezen* of TDM en alertheid op falen en bijwerkingen (cardio-toxisch)
Citalopram	X	X	X	X
Clomipramine	dosisverlaging tot 50% en TDM	TDM	X	alternatief middel kiezen* of TDM
Imipramine	dosisverlaging tot 30% en TDM	dosisverlaging tot 70% en TDM	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging tot 170% en TDM
Mirtazapine	X	X	X	X
Nortriptyline	dosisverlaging tot 40% en TDM	dosisverlaging tot 60% en TDM	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging tot 160% en TDM en alertheid op bijwerkingen
Paroxetine	X	X	X	alternatief middel kiezen*
Venlafaxine	alternatief middel kiezen* of TDM en dosisverlaging bij bijwerkingen	alternatief middel kiezen* of TDM en dosisverlaging bij bijwerkingen	X	indien nodig dosisverhoging tot 150% en TDM of alternatief middel kiezen*
			X	
Antipsychotica	CYP2D6 PM	CYP2D6 IM	CYP2D6 EM	CYP2D6 UM
Aripiprazol	Max. 10 mg/dag	X	X	X
Clozapine	X	X	X	X
Flufenazine	X	X	X	X
Flupentixol	X	X	X	X
Haloperidol	startdosering tot 50% en verhogen op geleide van effect of alternatief middel kiezen*	X	X	dosisverhoging op geleide van TDM of alternatief middel kiezen*
Olanzapine	X	X	X	X
Pimozide	X	X	X	X
Quetiapine	X	X	X	X
Risperidon	alternatief middel kiezen* of alertheid bijwerkingen en dosisverlaging op geleide van effect	alternatief middel kiezen* of alertheid bijwerkingen en dosisverlaging op geleide van effect	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging op geleide van effect en bijwerkingen
Zuclopentixol	dosisverlaging tot 50% of alternatief middel kiezen*	dosisverlaging tot 75% of alternatief middel kiezen*	X	alertheid op falen en dosisverhoging op geleide van effect of alternatief middel kiezen*

X: op basis van de beschikbare gegevens zijn geen afwijkende adviezen nodig en kunnen de standaard doseringsvoorschriften gevolgd worden; \*: de G-standaard tekst geeft aan dat de middelen citalopram, sertraline, pimozide, flupentixol, flufenazine, quetiapine, olanzapine en clozapine niet of in mindere mate door CYP2D6 gemetaboliseerd worden en daarmee een alternatief kunnen zijn. PM: langzame (poor) metaboliseerder; IM: intermediaire metaboliseerder; EM: normale (extensive) metaboliseerder; UM: snelle (ultra-rapid) metaboliseerder

In de eerstelijns gezondheidszorg blijken spiegels van antidepressiva bij meer dan de helft (56%) van de patiënten meer dan 20% buiten het therapeutisch gebied te liggen (31). Ook voor deze groep patiënten kunnen *CYP* genotypering en TDM de effectiviteit van de therapie zeer waarschijnlijk verbeteren.

Opvallend is dat GGz Centraal de enige Nederlandse psychiatrische instelling is waarbij *CYP* genotypering routinematig plaatsvindt bij opname. Veel instellingen bepalen het *CYP* genotype alleen wanneer de behandeling moeizaam verloopt en/of spiegels erg afwijkend zijn. Dit komt doordat onderzoeken naar de kosten-effectiviteit van *CYP* genotypering in de psychiatrie nog niet beschikbaar zijn. De kosten van genotypering zijn echter relatief laag; een vermindering van de opnameduur met gemiddeld 1 dag zou reeds kosten-effectief zijn. Onderzoek binnen GGz Centraal laat zien dat langzame metaboliseerders met routinematige *CYP* genotypering een vergelijkbaar aantal opnamedagen hebben als normale metaboliseerders, terwijl intermediaire metaboliseerders een kortere opnameduur hebben (ongepubliceerde data). Snelle metaboliseerders hebben een lange opnameduur, blijkbaar zijn de huidige *CYP*-gerelateerde adviezen voor deze groep patiënten (nog) niet afdoende. De data wijzen erop dat opnameduur afhankelijk is van *CYP* genotype en dat het mogelijk is om met een adequate aanpassing van de therapie de opnameduur te verkorten. Een verbeterde therapie is echter meer dan een bezuiniging op ziektekosten. Het is een patiënt die minder bijwerkingen hoeft te doorstaan. Het is een patiënt die bij het eerstgekozen medicijn al goed reageert. Het is een patiënt met snel metabolisme die de beschuldiging van non-compliance niet hoeft te weerleggen. Het is een patiënt met meer vertrouwen in de therapie die daardoor minder snel afhaakt. Het is een patiënt die eerder terug kan naar eigen omgeving om zijn eigen leven te leiden.

## Conclusies

Op dit moment is farmacogenetica een goed toepasbare methode die binnen de psychiatrie veel aandacht verdient. Voor *CYP2D6* en *CYP2C19* zijn zelfs al goede nationale richtlijnen aanwezig voor de manier waarop medicatie moet worden aangepast. Ook is *CYP* genotypering een routinebepaling geworden in verschillende klinisch chemische laboratoria. Bovendien zal wellicht voor veel andere genen een nuttige toepassing van farmacogenetica in de psychiatrische praktijk mogelijk zijn. De implementatie in de (psychiatrische) kliniek is op dit moment echter beperkt. Hopelijk zal farmacogenetica in de toekomst voor veel patiënten in de psychiatrische gezondheidszorg een middel zijn naar effectievere behandelingen.

## References

1. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizofrenia: a review of the last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007; 12: 707-747.
2. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci*. 2011; 36: 87-113.
3. Kirchheiner J, Gründemann D, Schömig E. Contribution of allelic variations in transporters to the phenotype of drug response. *J Psychopharmacol*. 2006; 20: 27-32.
4. Kirchheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolff A, Roots I, Bauer M. Individualized medicine - Implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36 (Suppl 3): S235-S243.
5. Swen JJ, Nijenhuis M, mmmm de BA, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 662-673.
6. Loovers HM, van der Weide J. Implementation of *CYP2D6* genotyping in psychiatry. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5: 1065-1077.
7. van der Weide J, Hinrichs JW. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin Biochem Rev*. 2006; 27: 17-25.
8. Lett TAP, Wallace TJM., Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2011; 1-25.
9. Gregoor JG, van der Weide J, Loovers HM, van Megen HJ, Egberts TC, Heerdink ER. Polymorphisms of the *LEP*, *LEPR* and *HTR2C* gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting. *Pharmacogenomics*. 2011; 12: 919-923.
10. Gregoor JG, Mulder H, Cohen D, van Megen HJ, Egberts TC, Heerdink ER et al. Combined *HTR2C-LEP* genotype as a determinant of obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30: 702-705.
11. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder H, Cohen D, van Megen HJ, Egberts AC et al. Polymorphisms of the *LEP*- and *LEPR* gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29: 21-25.
12. Gregoor JG, van der Weide J, Loovers HM, van Megen HJ, Egberts TC, Heerdink ER. Association between *LEP* and *LEPR* gene polymorphisms and dyslipidemia in patients using atypical antipsychotic medication. *Psychiatr Genet*. 2010; 20: 311-316.
13. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>. 2011.
14. van der Weide J, Steijns LS. Cytochrome-P450 afhankelijk geneesmiddelmetabolisme: invloed van genetische aanleg, co-medicatie, ziekte, dieet en roken op CYP-enzymactiviteit. *Ned Tijdschr Klin Chem*. 1996; 21: 290-296.
15. van der Weide J, Ros JE. De invloed van exogene factoren op de klaring van atypische antipsychotica. *Cobo-bulletin*. 2004; 1: 29-34.
16. van der Weide J, Hinrichs JW. Clozapine en *CYP1A2*. *Cobo-bulletin*. 2005; 1: 15-17.
17. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 *CYP1A2* genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2003; 13: 169-172.
18. Kootstra-Ros JE, Smallegoor W, van der Weide J. The cytochrome P450 *CYP1A2* genetic polymorphisms \*1F and \*1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients. *Ann Clin Biochem*. 2005; 42: 216-219.
19. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de bbbbb HK. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 *CYP2C9* on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2001; 11: 287-291.
20. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de bbbbb HK. Benodigde dagdosis fenytoïne verlaagd bij genetisch bepaald traag geneesmiddelmetabolisme en onbeïnvloed bij gelijktijdig gebruik van andere anti-epileptica. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145: 312-315.
21. Jansen P, van der Weide J, Proost H, Graatsma H, Touw D. Farmacogenetica en kinetiek van fenytoïne. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2005; 37: 1132-1135.

22. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. Eerst prikken, dan slikken. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2001; 136: 565-569.
23. www.cypalleles.ki.se.
24. de Vos A, van der Weide J, Loovers HM. Association between CYP2C19\*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients. *Pharmacogenomics J*. 2010.xxxxxc
25. Hinrichs JW, Loovers HM, Scholten B, van der WJ. Semi-quantitative CYP2D6 gene doses in relation to metabolic ratios of psychotropics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 979-986.
26. Weide van der J, van Baalen-Benedek EH, Kootstra-Ros JE. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Ther Drug Monit*. 2005; 27: 478-483.
27. Schillevoort I, de mmmm BA, van der Weide J, Steijns LS, Roos RA, Jansen PA et al. Antipsychotic-induced extra-pyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics*. 2002; 12: 235-240.
28. Swen J J, Huizinga TW, Gelderblom H., de Vries EGE, Assendelft WJJ, Kirchheiner J. et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLoS Medicine*. 2007; 4: 1317-1323.
29. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 781-787.
30. Loovers HM, van Weelden MJ, van der Weide J. Handleiding voor toepassen van farmacogenetica in de psychiatrie: het ALERT protocol. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2011; 36: 145-152.
31. Kootstra-Ros JE, van Weelden MJ, Hinrichs JW, De Smet PA, van der Weide J. Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome p450 genotyping in general practice. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46: 1320-1327.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 38-41



Universitair Medisch Centrum  
Utrecht

## Novel immunotherapy strategies for multiple myeloma and other haematological malignancies

T. MUTIS

Since mid nineties, research at the Hemato-Oncology section of the dept. of Clinical Chemistry and Hematology in UMC Utrecht is focused on development and subsequent clinical translation of novel immunotherapy strategies for hematological malignancies, in particular for multiple myeloma (MM). These research activities are highly integrated with the clinical profile of the dept of Hematology. In this short overview, we will provide the specific goals and the current status of this research.

### Multiple Myeloma

Multiple myeloma (MM), also known in the Netherlands as the 'disease of Kahler' after its Austrian discoverer Dr. Otto Kahler, is a hematological cancer originating from antibody producing plasma cell (1). MM is often mistakenly called a bone disease, as the cancer usually resides in the bone marrow and invades the bone tissue, resulting in multiple bone lesions, accidental and sudden break of bones. MM is a disease of middle aged or elderly people, with a median age of 59 years (range 26-84). Only 5 % of patients are under the age of 40 years, but MM has an important worldwide clinical impact: it is the second common hematological malignancy, accounts for 10% of all hematological disorders and 1% of all cancers, and yet it is incurable (2).

---

*Department of Clinical Chemistry and Hematology,  
University Medical Center, Utrecht, the Netherlands*

E-mail: t.mutis@umcutrecht.nl

### Multiple Myeloma therapy: a historical overview

Classical treatment of MM is chemotherapy. Before 1960's, the life expectancy of MM patients was less than one year (3). The introduction of melphalan, an alkylating agent, significantly improved survival up to two years. This trend was continued in the late nineties by the introduction of intensive chemotherapy, followed by autologous stem cell transplantation. Over the last decade, MM therapy has been further improved, first by the successful application of thalidomide, a teratogenic but an immunomodulatory agent (IMiD), and later by the introduction of a new series of novel anti-myeloma agents such as bortezomib and the thalidomide-analogue, lenalidomide. Currently, these novel agents are often used in combination with the classical agents to induce complete remission (4, 5). Nonetheless, virtually all patients eventually relapse from all forms of chemotherapy. The overall survival for younger patients is currently 5-6 years, and for elderly patients is only around 3-4 years. The prognosis for high risk patients, identified with specific chromosomal anomalies (17p deletion, t(4;14), t(14;16), t(14;20) translocations, deletion of Chr.13 or hypodiploidy) is still poor (6).

### Immunotherapy of Multiple Myeloma

Achieving cure in MM by chemotherapy appears an extremely difficult task. This is mainly because myeloma cells are genetically highly instable and their growth is accelerated by their tight interactions with supportive cells and with the extracellular matrix in the bone marrow. Through these microenvironmental